

glomerulosclerosis in a patient with polycythemia rubra vera. *Nephron* 1995;69:361.

9. Ulusoy S, Ozkan G, Sönmez M, Mungan S, Kaynar K, Cansiz M, et al. Absence of hypoalbuminemia despite nephrotic proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to polycythemia vera. *Intern Med* 2010;49(22):2477-80.
10. Au WY, Chan KW, Lui SL, Lam CCK, Kwong YL. Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Kidney Dis* 1999;34:889-93.
11. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22(11):2020-8.

**Erim Gulcan<sup>1</sup>, Rahsan Yildirim<sup>2</sup>, Koray Uludag<sup>3</sup>, Mustafa Keles<sup>1</sup>, Abdullah Uyanik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Nephrology.

Ataturk University Medical Faculty, Erzurum (Turkey).

<sup>2</sup> Department of Hematology. Ataturk

University Medical Faculty, Erzurum (Turkey).

<sup>3</sup> Department of Nephrology. Erzurum

Research and Education Hospital, Erzurum (Turkey).

**Correspondence:** Erim Gulcan

Department of Nephrology.

Ataturk University Medical Faculty, Erzurum, Turkey.

dreringulcan@gmail.com

## Nefritis tubulointersticial y colangitis esclerosante asociadas a pancreatitis autoinmune

*Nefrologia* 2012;32(6):854-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Aug.11185

### Sr. Director:

La pancreatitis autoinmune (PA) es una forma de pancreatitis crónica causada por un proceso inflamatorio autoinmune con infiltración linfocítica y fibrosis que conducen a disfunción del órgano<sup>1</sup>, relacionada con altos niveles de IgG4 y

anticuerpos contra la anhidrasa carbónica tipo II<sup>2,3</sup>. Frecuentemente presenta manifestaciones extrapancreáticas, como la colangitis esclerosante y la nefritis tubulointersticial<sup>4</sup>.

La colangitis esclerosante asociada a PA tiene hallazgos imagenológicos y presentación clínica similar a la colangitis esclerosante primaria (CEP), pero presenta una dramática respuesta a esteroides<sup>5</sup>.

Describimos el caso de un paciente con episodios de colangitis y pancreatitis repetidas manejado como CEP sin respuesta, que desarrolló una nefritis tubulointersticial con hallazgos en biopsia renal sugestivos de proceso autoinmune, presentando resolución de las manifestaciones gastrointestinales y renales con esteroides.

### CASO CLÍNICO

Varón de 37 años que consultó en marzo de 2006 por ictericia, fiebre y dolor abdominal; se pensó en episodio de colangitis, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y p-ANCA tomados por sospecha de CEP fueron negativos, lo que hizo pensar en microlitiasis.

En mayo de 2006 se realizó esfinterotomía endoscópica. Ocho días después muestra nuevo episodio de colangitis. Se planteó posible colecistopatía acalculosa como explicación de colangitis recurrente; la gammagrafía con colecistotquinina fue compatible con el diagnóstico y se efectuó colecistectomía laparoscópica, pero a los 15 días presentó otro episodio de colangitis.

Se retomó la sospecha diagnóstica de CEP, se hizo biopsia hepática que mostró colangitis aguda con mínimos focos de fibrosis. A principios de 2007 se realizó colangiografía que demostró constricciones compatibles con CEP, sin posibilidad de intervención.

Recibió manejo como CEP, con ácido ursodeoxicólico y dosis bajas de antibióticos (ciprofloxacina), pero continuó presentando episodios de colangitis.

En octubre de 2007 consulta por fiebre y dolor abdominal, se inicia manejo con ciprofloxacina y se solicita tomografía de abdomen contrastada, previa creatinina, que informa 8,7 mg/dl. En mayo de 2007 la creatinina era de 1,2 mg/dl.

Se evalúa por Nefrología, se encuentra paciente con leve palidez como único hallazgo.

Exámenes: creatinina 7,6 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre (BUN) 46, sodio y potasio normales, pH: 7,32, bicarbonato 16, Hb: 9,7 g/dl, uroanálisis con glucosuria (50 mg/dl) sin hiperglucemia.

La ecografía renal mostró riñones de tamaño normal, aumento en ecogenicidad bilateral.

Se diagnosticó insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis tubulointersticial por consumo de quinolonas.

Al día siguiente, con el retiro del antibiótico e hidratación, la creatinina bajó a 5,5 md/dl y el BUN a 36 mg/dl. El complemento sérico fue normal, los anticuerpos antinucleares (ANA), la prueba serológica para la sífilis (VDRL) y para el virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos; proteinuria en 24 horas de 580 mg. Se le dio el alta con creatinina de 2,2 mg/dl.

Veinte días después regresa por fiebre, diarrea y edemas. Al ingreso presenta creatinina 15 mg/dl, potasio 5,8 mEq/L; citoquímico de orina: leucocituria, proteinuria (25 mg/dl), glucosuria (50 mg/dl), hematuria (eritrocitos 6 x ap). Examen físico sin hallazgos patológicos. Se consideró agudización de fallo renal previo; por la sospecha de nefritis tubulointersticial se inició manejo con prednisona y se realizó biopsia renal.

La biopsia renal reportó: nefritis tubulointersticial aguda, inmunofluorescencia: IgG: ++ (intersticio), IgA e IgM: +++ (intersticio), cadenas k y lambda: ausentes, C3: +++ periférico, M y cápsula de Bowman, ausencia de C1q. Interpretada como cambios histológicos compatibles con nefritis tubulointersti-

cial aguda por hipersensibilidad medicamentosa vs. autoinmune.

Se continuó manejo con esteroides y, al egreso, creatinina 3,6 mg/dl.

Desde el inicio de los esteroides no ha presentado episodios de colangitis ni pancreatitis, por lo que se sospechó PA con colangitis esclerosante y nefritis tubulointersticial como complicaciones extrapancreáticas.

No se determinaron niveles de IgG4 porque ya recibía tratamiento esteroideo.

Primer control ambulatorio: creatinina 1,6 mg/dl. Venía en desmonte de esteroides y se dejó dosis de prednisona de 5 mg interdiarios indefinidamente. Controles posteriores con creatinina entre 1,7 y 1,4 mg/dl.

El último control se realiza en diciembre de 2010 con creatinina de 1,43 mg/dl, sin nuevos episodios de colangitis o pancreatitis.

## DISCUSIÓN

En 1961 Sarles realiza la primera descripción de una pancreatitis crónica con manifestaciones autoinmunes; posteriormente, en 1995 esta forma de pancreatitis sería denominada por Yoshida «pancreatitis autoinmune»<sup>6</sup>.

Aunque recientemente ha aumentado el número de reportes, y algunas series muestran prevalencia del 5 % entre pacientes con pancreatitis crónica, la incidencia permanece desconocida<sup>7</sup>.

Frecuentemente se asocia con artritis reumatoidea, Sjögren y enfermedad inflamatoria intestinal; es habitual encontrar hipergammaglobulinemia, niveles elevados de IgG4, autoanticuerpos contra la anhidrasa carbónica tipo II y contra la lactoferrina, lo que sugiere una base autoinmune, pero se desconoce su patogénesis<sup>1-3</sup>.

Dentro de las manifestaciones autoinmunes extrapancreáticas se encuentran sialadenitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal, neumonitis intersticial, co-

langitis esclerosante y nefritis tubulointersticial<sup>4,8</sup>.

Respecto a la colangitis esclerosante asociada a este tipo de pancreatitis, se resalta que comparte hallazgos imagenológicos, colangiográficos y clínicos con la CEP; algunos autores han señalado que la presentación a edades mayores de 60 años, niveles elevados de IgG4 y una dramática respuesta a esteroides favorecen el diagnóstico de colangitis esclerosante asociada a PA sobre una CEP<sup>5</sup>.

Han sido propuestos varios criterios diagnósticos para PA; entre ellos, los criterios revisados de Japón, que hacen énfasis en hallazgos imagenológicos; los criterios de la Clínica Mayo (HISORT), que involucran histología, imagenología, serología, compromiso de otros órganos y respuesta a esteroides, y los criterios italianos, que dan mayor importancia a la histología; sin embargo, no existe un consenso internacional sobre los criterios diagnósticos a utilizar<sup>9</sup>.

Hasta la actualidad se han reportado pocos casos de nefritis tubulointersticial asociados a PA; generalmente se trata de varones mayores de 50 años, con infiltrados de células mononucleares positivos para IgG4 en el intersticio renal con evidencia de respuesta clínica y serológica (disminución de niveles de IgG4) a esteroides<sup>8,10</sup>.

Pese a no contar con niveles de IgG4 en nuestro paciente, hay elementos sugestivos de una colangitis esclerosante y nefritis tubulointersticial asociadas a PA: episodios frecuentes de colangitis con hallazgos en colangiorresonancia que inicialmente hicieron suponer CEP, pero con pobre respuesta a tratamiento habitual y ausencia de autoanticuerpos (p-ANCA, ANA) presentes en más del 85 % de los pacientes con dicha patología; y episodios repetidos de pancreatitis con evidencia de crecimiento difuso del páncreas, con resolución con tratamiento esteroideo.

Los hallazgos en la biopsia renal, específicamente en la inmunofluorescencia, favorecen un mecanismo autoinmune

en la génesis de la nefritis tubulointersticial presentada por el paciente.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Current concepts Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-6.
2. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2- type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-81.
3. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambrero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005;54:703-9.
4. Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42 Suppl 18:15-21.
5. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007;42:550-9.
6. Song Y, Liu QD, Zhou NX, Zhang WZ, Wang DJ. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: Experience from China. *World J Gastroenterol* 2008;14(4):601-6.
7. Lin LF, Huang PT, Ho KS, Tung JN. Autoimmune Chronic Pancreatitis. *J Chin Med Assoc* 2008;71(1):14-22.
8. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, et al. Acute Tubulointerstitial Nephritis Associated With Autoimmune-Related Pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):18-25.
9. Nishimori I, Onishi S, Otsuki M. Review of diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis; for establishment of international criteria. *Clin J Gastroenterol* 2008;1:7-17.
10. Yoneda K, Murata K, Katayama K, Ishikawa E, Fuke H, Yamamoto N, et al.

Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):455-62.

**Arbey Aristizabal-Alzate,  
Carolina Muñoz-Grajales,  
Catalina Ocampo-Kohn, John F. Nieto-  
Ríos, Gustavo A. Zuluaga-Valencia**

Sección de Nefrología.  
Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín.  
Antioquia (Colombia).

**Correspondencia:** Arbey Aristizabal-Alzate  
Sección de Nefrología. Hospital Pablo Tobón  
Uribe, Calle 78B No 69-240, Medellín.  
Antioquia, Colombia.  
arbeyaristi@gmail.com  
aaristizabal@hptu.org.co

### Acute kidney injury induced by allergic conditions-associated renal cholesterol crystal embolism

*Nefrología* 2012;32(6):856-7

doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Aug.11652

#### Dear Editor,

Cholesterol crystal embolism (CCE) is characterized by multi-system organ dysfunction resulting from occlusion of arteries by atheromatous plaque. Most CCE occur following vascular surgery or radiological procedures, and the CCE which occur without history of interventional operation or surgery is often called "spontaneous CCE".<sup>1</sup> However, CCE is commonly accompanied by eosinophilia which is an important characteristic of allergy. Although eosinophilia is generally considered as the secondary reaction after CCE occurring, allergic disease has been proved to be the risk factor of atherosclerotic disease.<sup>2-4</sup> So the relationship between CCE and allergy is still deserved to discuss. Here we describe a case of CCE which occurred after the attack of allergic disease. The patient had a long history of allergic disease (allergic asthma and eczema) over 20 years and an acute attack of eczema and

asthma before kidney function decreasing. Satisfactory treatment was obtained with only corticosteroid. This case is a direct proof that allergy is not only the secondary reaction, but also be one of the important precipitating factors of CCE.

One month before admission, a 71-year-old male presented with asthma and eczema. Then he had lower limb edema, anorexia, and toe pain. He had a long history of eczema and asthma over 20 years, with no history of chest pain, anticoagulant therapy, cardiac catheterization, or angiography. Urinary sediment showed BLD±, PRO±. Blood chemistry showed renal function insufficiency (BUN: 118.8mg/dL, Cr: 4.28mg/dL). Blood routine showed anemia (90g/L), thrombocytopenia ( $81 \times 10^9/L$ ; normal range,  $100$  to  $300 \times 10^9/L$ ) and eosinophilia (absolute eosinophil count,  $1.6 \times 10^9/L$ ; normal range,  $0$  to  $0.5 \times 10^9/L$ ). Immunological examination showed increased IgE level (3080IU/mL; normal range,  $0$  to  $165$  IU/mL). The symptoms got worse gradually and the serum Cr had increased to 6.72mg/dL before admission. On admission, the patient presented with marked lower-extremity pitting edema with bilateral pre-tibial skin eczema. Feet pulses were preserved. The skin temperature of the first one-third of the dorsal feet decreased. Cyanosis was present in the toes with overt tenderness.

On admission, serum creatinine had increased to 7.88mg/dL. Urinalysis showed slight proteinuria (272mg/24h) and increased N-acetylglucosaminidase (29.9U/gCr; normal range, 2-21.6U/gCr). IgE level was very high (3650IU/mL). Doppler ultrasonic imaging study of arteries revealed atherosclerosis and small mural plaques of bifurcations for the common carotid artery, the internal carotid artery and the proximal and middle vertebral artery.

Percutaneous kidney biopsy was performed. The results revealed as follows (Figure 1 A). Among all 12 glomerulus, 5 glomerulus showed ischemic global

sclerosis and 2 glomerulus showed ischemic atrophy. Others showed diffuse slight to mild proliferation of glomerular mesangial cells. Multifocal tubular atrophy and interstitial fibrosis were present and accompanied by focal infiltration of mononuclear cells, neutrophils and eosinophils in the interstitium. The most noticeable changes were found within the small arteries, arterioles and vascular pole of the glomeruli presenting with cholesterol crystal gaps. On immunofluorescence, mesangial deposits of FRA (+) were present while IgA, IgG, IgM, C3, and C1q were weak or negative.

Although the creatinine clearance rate (Ccr) was as low as 7.3ml/min/1.73m<sup>2</sup>, hemodialysis was not administered immediately because of no oliguria. Intravenous methylprednisolone was administered at a dose of 40mg/day. Three days later, the patient's general condition improved dramatically. Pain of toes was obviously relieved and no further cutaneous lesions appeared. One week after treatment, the skin temperature of feet increased and the cyanosis turned shallower than before. Blood routine showed eosinophil count decreased to  $0.18 \times 10^9/L$ . Serum creatinine and IgE decreased to 5.57mg/dL and 2970IU/mL, respectively. Oral triamcinolone was given at a dose of 24mg/day. Three weeks after treatment, serum creatinine decreased to 4.26mg/dL. Pre-tibial skin eczema and pain of toes diminished. The temperature of feet skin recovered. Five weeks after treatment, serum creatinine decreased to 2.69mg/dL. Eosinophil count turned normal. Steroids were tapered 10% every 2-4 weeks. Triamcinolone has been tapered to 4 mg/day for maintenance treatment without CCE relapse so far. The serum creatinine of the patient was 2.81mg/dL during last visit (Figure 1 B).

The relationship between CCE and autoimmunity is an interesting issue. Details of the inflammatory response have been documented in animal models that cholesterol emboli could not only mechanically occlude the vessel but also